

WHITENING EXTERNAL PREPARATION

Patent Number: JP4198115
Publication date: 1992-07-17
Inventor(s): EKOSHI KAZUO
Applicant(s): SANSHO SEIYAKU CO LTD
Requested Patent: JP4198115
Application Number: JP19900287677 19901024
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K7/00
EC Classification:
Equivalents: JP2911208B2

Abstract

PURPOSE: To obtain a whitening external preparation containing a kojic acid glycoside as an active ingredient and having excellent melanin production-suppressing action, high stability and good solubility to water.

CONSTITUTION: A kojic acid glycoside expressed by the formula (R is hexose selected from talose, sorbose, mannose, tagatose, psicose, arlose, idose, gulose, altrose and allose) used as an active ingredient is blended with each base for external preparation in an amount of 0.001-40wt.%, preferably 0.5-10wt.%. Further, as necessary various additives generally used are blended therewith and the blend is prepared to provide the objective agent. The agent can be prepared in the form of liquid medicine, lotion, ointment, cream, aerosol, cataplasm, pack agent, additive, etc. The glycoside of kojic acid is obtained by adding the above-mentioned hexose and an ion exchange resin to the kojic acid and reacting kojic acid with the above-mentioned hexose under refluxing.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A) 平4-198115

⑤ Int. Cl.⁵
A 61 K 7/00識別記号 庁内整理番号
X 9051-4C
F 9051-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)7月17日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 色白外用剤

⑯ 特 願 平2-287677

⑰ 出 願 平2(1990)10月24日

⑱ 発 明 者 江 越 加 州 生 福岡県大野城市東大利3-10-1-105

⑲ 出 願 人 三省製薬株式会社 福岡県大野城市大池2丁目26-7

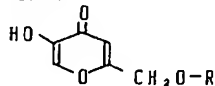
⑳ 代 理 人 弁理士 庄子 幸男 外1名

明 細 書

1. 発明の名称 色白外用剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中、Rはタロース、ソルボース、マンノース、タガトース、ブシコース、アルロース、イドース、グロース、アルトロース、アロースからなる群より選択された6炭糖である)で示されるコウジ酸配糖体を有効成分とする色白外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、コウジ酸配糖体を有効成分とする色白効果の優れた外用剤に関する。

〔従来の技術〕

本出願人は、先にコウジ酸を有効成分とする色白外用剤を発明し(特公昭56-18569号公報)、さらにコウジ酸誘導体を各種合成し、色白外用剤への利用についての発明をなした(特公昭58-22151

号公報、特公昭58-22152号公報、特公昭60-7961号公報、特公昭60-9722号公報、特公昭61-60801号公報及び特公平1-45472号公報)。

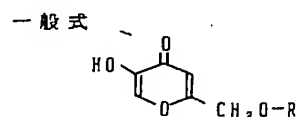
〔発明が解決しようとする課題〕

本発明者らは、前記発明を追試するなかで、さらに、色白作用のすぐれた物質を追求し研究を継続していたところであるが、このたび、構造中に6炭糖を有するコウジ酸の配糖体が、メラニン生成抑制作用がすぐれるとともに、安定性が高く、かつ水に対する溶解性が高く、色白外用剤の有効成分としての適応性にすぐれていることを確認し、本発明を完成するに至った。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、前記新たな知見をもとに完成されたもので、特定のコウジ酸配糖体を有効成分とすることを特徴とする。

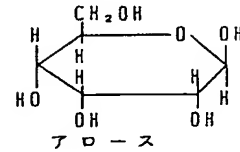
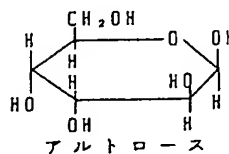
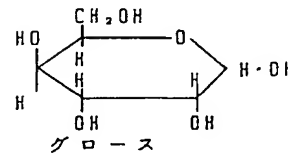
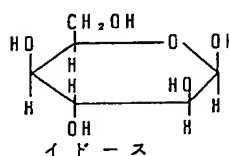
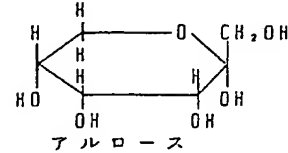
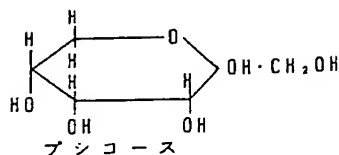
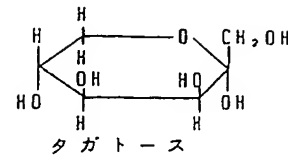
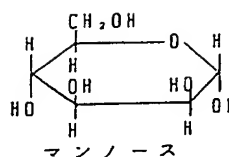
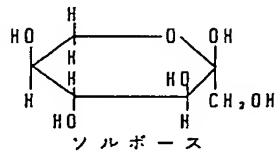
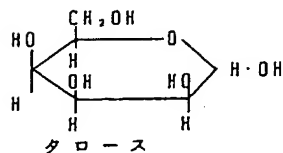
すなわち、本発明によれば、



(式中、Rはタロース、ソルボース、マンノース、タガトース、ブシコース、アルロース、イドース、グロース、アルトロース、アロースからなる群より選択された6炭糖である)で示されるコウジ酸配糖体を有効成分とする色白外用剤が提供される。

本発明において、色白外用剤の有効成分として使用されるコウジ酸の配糖体は、コウジ酸に、前記6炭糖をイオン交換樹脂とともに加え、還流下に反応させることによって容易に製造することができる。

本発明のコウジ酸配糖体の構造中に存在する糖は、タロース、ソルボース、マンノース、タガトース、ブシコース、アルロース、イドース、グロース、アルトロース、アロースからなる群より選択された6炭糖である。



次に、本発明で使用されるコウジ酸配糖体の具体的な合成法を示す。

コウジ酸配糖体製造例 (合成法)

<コウジ酸マンノース>

無水アセトニトリル及び無水N, N-ジメチルホルムアミド(1:1)の混合溶液 100 mlにコウジ酸0.5g(3.5mmol)、マンノース6.4g(35mmol)及び強酸性イオン交換樹脂5gを加え、攪拌しながら24時間還流する。反応後、強酸性イオン交換樹脂を加熱濾過により除去し、濾液を減圧留去する。残渣からODSカラムによりコウジ酸マンノースを精製する。ODSカラムの溶媒には、7%アセトニトリル水溶液(pH2.5)を用いる。収量0.36g(収率34%)。

<コウジ酸ソルボース>

無水アセトニトリル及び無水N, N-ジメチルホルムアミド(1:1)の混合溶液 100 mlにコウジ酸0.5g(3.5mmol)、ソルボース6.4g(35mmol)及び強酸性イオン交換樹脂5gを加え、攪拌しながら24時間還流する。反応後、強酸性イオン交換樹脂を加熱濾過により除去し、濾液を減圧留去する。残渣からODSカラムによりコウジ酸ソルボース

を精製する。ODSカラムの溶媒には、7%アセトニトリル水溶液(pH2.5)を用いる。収量0.39g(収率36%)。

コウジ酸マンノース及びコウジ酸ソルボース以外の配糖体についても、同様にして製造することができる。

本発明の白色外用剤は、外用の形態であれば、特に制限はされないが、主として液剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム、エアゾル剤、パップ剤、バック剤として使用され得るものであり、各外用剤に使用される基剤には、必要に応じて一般に用いられる各種添加剤を配合することができる。上記の各種コウジ酸配糖体を用いて色白外用剤とする場合、その配合量は外用剤全量に対して、0.001~40.0重量%、好ましくは0.5~10.0重量%である。

[実施例]

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

(コウジ酸配糖体の特性)

(1) 色白効果

本発明の各種コウジ酸配糖体は、以下に詳述するように、タイロシネース活性抑制効果、培養 B16 細胞白色化効果及びヒト皮膚での色素沈着抑制効果を有する。

<タイロシネース活性抑制効果>

本発明の各種コウジ酸配糖体のインビトロでのタイロシネース活性抑制効果を調べた。試料液として各種コウジ酸配糖体をそれぞれ水に溶解し、40 mM 溶液を調製した。酵素液は B16 メラノーマに 100 mM 磷酸緩衝液 (pH 6.8) を加えホモジェナイズ後 30,000 G で遠心分離した上澄液を用いた。酵素液 100 μ l、10 mM dopa 液 333 μ l、100 mM 磷酸緩衝液 (pH 6.8) 542 μ l、各試料液 25 μ l を 37℃ でインキュベートし、10 分間での OD 475 nm の吸光度の上昇を測定した結果を第 1 表に示す。

計数装置を用い、細胞数測定を行った。

各種コウジ酸配糖体の培養 B16 細胞に対する白色化効果を第 2 表に示した。

添加濃度 5.0 ~ 7.5 mM において培養 B16 細胞の白色化が認められた。

コウジ酸配糖体は、高濃度添加においても細胞増殖阻害が少ないことから、ヒトに作用させた場合、皮膚への刺激が少なく安全性が高いと示唆される。

(以下、この頁余白)

1 表

試料	10 分間での 475nm の吸光度の上昇
コウジ酸タロース	1 mM 0.029
コウジ酸ソルボース	1 mM 0.031
コウジ酸マンノース	1 mM 0.017
コウジ酸ブシコース	1 mM 0.034
コウジ酸アルロース	1 mM 0.033
コウジ酸イドース	1 mM 0.022
コウジ酸グロース	1 mM 0.028
コウジ酸アルトロース	1 mM 0.036
コウジ酸アロース	1 mM 0.033
コウジ酸タガトース	1 mM 0.026
コントロール (水)	1 mM 0.072
<比較例>	
コウジ酸	0.5 mM 0.027

<培養 B16 細胞白色化効果>

本発明の各種コウジ酸配糖体のメラニン生成抑制効果を培養 B16 細胞を用いて調べた。

各種コウジ酸配糖体をそれぞれイーグル MEM に溶解し 10 mM 溶液を調製した。これらの溶液を 10% ウシ胎児血清含有イーグル MEM にそれぞれ添加し、濃度が 2.5、5.0 及び 7.5 mM となるようにした。37℃、5% CO₂ in air の環境下で 5 日間培養した。5 日間培養後、細胞ペレットを作製し色調を調べた。東亜医用電子製の自動血球

第 2 表

試料	添加濃度 (mM)	細胞ペレットの色調	増殖率 (%)
コウジ酸タロース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	95
	7.5	灰色	87
コウジ酸ソルボース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	95
	7.5	灰色	85
コウジ酸マンノース	2.5	灰黒色	95
	5.0	灰色	90
	7.5	灰白色	83
コウジ酸ブシコース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	93
	7.5	灰色	85
コウジ酸アルロース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	92
	7.5	灰色	83
コウジ酸イドース	2.5	灰黒色	96
	5.0	灰色	90
	7.5	灰白色	85
コウジ酸グロース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	98
	7.5	灰色	90
コウジ酸アルトロース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	95
	7.5	灰色	82
コウジ酸アロース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	90
	7.5	灰色	82
コウジ酸タガトース	2.5	黒色	100
	5.0	灰黒色	93
	7.5	灰色	85
コウジ酸	2.5	灰色	85
	3.0	灰白色	76
コントロール (水)		黒色	100

くヒト皮膚での色素沈着抑制効果

コウジ酸配糖体のヒト皮膚に対する色素沈着抑制効果を調べた。

(試験方法)

- ① 被験者 男子10～15名
- ② 試験剤 処方例5に示すコウジ酸配糖体4%配合クリームを被験剤とし、コウジ酸配糖体を含まない同じ処方のクリームを対照剤とした。
- ③ 紫外線照射
- ・ 部位 左上腕内側部の2×2 cmの2区画
 - ・ 照射条件 照射直前に被験部位をよく洗浄後、FL 20 Sランプ2本およびFL 20 S・E 30ランプ2本を同時に10 cmの距離から照射した。照射回数は1日1回、連日3回行い、1回の照射エネルギーは0.6 J/cmとした。
- ④ 塗布回数 紫外線照射期間は朝、昼、照射1時間前、照射直後、夜の計5回、

た。

(試験方法)

各種コウジ酸配糖体30 mM水溶液(pH 4.7)を調製し、45℃に1ヶ月間放置後、溶液の着色度を調べた。肉眼観察及びOD 420 nmでの吸光度で溶液の着色度を調べた。対照としてコウジ酸30 mM溶液(pH 4.7)を用いた。

(試験結果)

第4表に示すように、1ヶ月後コウジ酸配糖体10種類すべて色調の変化は認められず、OD 420 nmでの吸光度の変化も認められなかった。

一方、コウジ酸溶液では着色が認められ、OD 420 nmでの吸光度は0.004 から0.095 に上昇した。

(以下、この頁余白)

それ以降、朝、昼、夜の計3回塗布した。

- ⑤ 判定日 試験開始21日後に二重盲検法により判定した。

- ⑥ 判定方法 色素沈着の度合を肉眼的に観察した。

(試験結果)

試験結果を第3表に示す。有効率70～87%であった。

第 3 表

	被験者数	有効	やや有効	無効	有効率
コウジ酸タロース	12人	5人	5人	2人	83%
コウジ酸ソルボース	14	5	6	3	79
コウジ酸マンノース	13	6	5	2	85
コウジ酸ブシコース	14	5	5	4	71
コウジ酸アルロース	10	4	3	3	70
コウジ酸イドース	15	7	6	2	87
コウジ酸グロース	14	6	5	3	79
コウジ酸アルトロース	14	5	6	3	79
コウジ酸アロース	12	4	6	2	83
コウジ酸タガトース	11	3	6	2	82

$$\text{有効率} = \frac{\text{有効} + \text{やや有効}}{\text{被験者数}} \times 100$$

- (2) 安定性

各種コウジ酸配糖体水溶液の着色安定性を調べ

第 4 表

	試験開始時		1ヶ月後	
	色調	OD420nm	色調	OD420nm
コウジ酸タロース	無色	0.004	無色	0.005
コウジ酸ソルボース	無色	0.003	無色	0.003
コウジ酸マンノース	無色	0.004	無色	0.003
コウジ酸ブシコース	無色	0.004	無色	0.004
コウジ酸アルロース	無色	0.003	無色	0.004
コウジ酸イドース	無色	0.004	無色	0.006
コウジ酸グロース	無色	0.005	無色	0.004
コウジ酸アルトロース	無色	0.004	無色	0.003
コウジ酸アロース	無色	0.003	無色	0.003
コウジ酸タガトース	無色	0.004	無色	0.005
コウジ酸	無色	0.004	黄色	0.095

- (3) 溶解性

各種コウジ酸配糖体の30℃での水に対する溶解度を調べた。結果を第5表に示す。

各種コウジ酸配糖体の溶解度はコウジ酸の2.1～5.8倍に上昇した。

(以下、この頁余白)

第 5 表

溶解度 (g/水 100 ml)	
コウジ酸タロース	15.2 (271)
コウジ酸ソルボース	32.6 (582)
コウジ酸マンノース	27.3 (487)
コウジ酸ブシコース	21.1 (376)
コウジ酸アルロース	11.9 (212)
コウジ酸イドース	13.5 (241)
コウジ酸グロース	17.4 (310)
コウジ酸アルトロース	12.1 (234)
コウジ酸アロース	19.4 (346)
コウジ酸タガトース	13.2 (235)
コウジ酸	5.6 (100)

コウジ酸配糖体の処方例

処方例 1 液剤	(%)
各種コウジ酸配糖体	4.00
グリセリン	5.00
ソルビトール	4.00
ステアリン酸ポリオキシル40	1.55
エタノール	10.00
EDTA二ナトリウム	0.02
精製水	~100

各成分を混合攪拌し、これらを溶解して液剤を製する。

キサンタンガム	2.00
C 各種コウジ酸配糖体	7.50
Aを混合し溶解してゲルを製する。次いでB及びCを順次Aに添加して水溶性軟膏を製する。	
処方例 4 乳剤性軟膏	(%)
白色ワセリン	25.00
シリコン油	5.00
ステアリルアルコール	22.00
プロピレングリコール	12.00
ショ糖脂肪酸エステル	5.00
ステアリン酸ポリオキシル40	2.50
各種コウジ酸配糖体	5.00
精製水	~100

各成分を加熱しながら均一に混合し冷却して製する。

処方例 5 クリーム	(%)
A 精製水	~100
1, 3ブチレングリコール	3.00
ソルビトール	7.00
d1-PCAナトリウム (50%液)	3.00

処方例 2 乳剤製ローション剤 (%)

A 各種コウジ酸配糖体	5.00
プロピレングリコール	4.00
1, 3-ブチレングリコール	1.00
精製水	~100
B 大豆レシチン	0.80
エタノール	5.00
ポリエチレングリコール400	6.00
精製水	20.00
C 精製水	1.00
EDTA二ナトリウム	0.02
酒石酸水素カルシウム	0.2

A, B, Cの各部分を混合攪拌し、これらを溶解して乳剤製ローション剤を製する。

処方例 3 水溶性軟膏	(%)
A カルボキシビニルポリマー	1.00
プロピレングリコール	10.00
エタノール	8.00
ジソプロパノールアミン	0.15
B トリアセチン	30.00

カルボキシビニルポリマー	0.05
B ポリソルベート60	2.50
モノステアリン酸グリセリド	1.50
セタノール	3.00
ワセリン	5.00
ミリスチン酸オクチルドデシル	5.00
オクチルドデカノール	6.00
スクワラン	11.00
C 精製水	10.00
各種コウジ酸配糖体	4.00

A, Bを加熱溶解し、BをAに加えて乳化し冷却してクリームを製する。別にCを溶解してクリームに添加する。

処方例 6 乳液	(%)
A 白色ワセリン	2.50
シリコン油	0.50
ステアリルアルコール	2.20
ショ糖脂肪酸エステル	5.00
オクチルドデカノール	2.20
スクワラン	6.30

ホホバ油	0.20
ステアリン酸ポリオキシシル40	2.50
B 精製水	~100
ジプロピレングリコール	3.00
アルギン酸プロピレングリコール	0.30
キサントガム	0.05
C 精製水	1.00
EDTA二ナトリウム	0.01
D 各種コウジ酸配糖体	10.00
A, Bを加熱し溶解する。BにAを添加して乳化する。冷却時にC及びDを加えて乳液を製する。	
処方例 7 エアゾル剤	(%)
各種コウジ酸配糖体	6.00
セタノール	1.20
プロピレングリコール	4.00
ステアリン酸	8.00
精製水	~100
フロン123/141b (57:43)	7.00
各成分を混合溶解してエアゾル用容器に入れる。	

カルボキシメチルセルロース 0.50
A, Bを混合し溶解する。AにBを添加してバック剤を製する。

〔発明の効果〕

本発明によれば、特定のコウジ酸配糖体を有効成分とする色白外用剤が提供され、この有効成分であるコウジ酸配糖体は、メラニン生成抑制作用にすぐれるとともに、安定性が高く、かつ水に対する溶解性が高いために、色白外用剤の基剤に好適に配合され、色白効果を有効に発揮しうるものとなる。

処方例 8 バック剤	(%)
アクリル酸アクリル酸	
オクチルエステル共重合体	~100
無水マレイン酸	
イソブチレン共重合体	10.00
エチレングリコール	
ジグリシジエーテル	0.90
各種コウジ酸配糖体	5.00
各成分を混合し、ポリエステルナイロン基布に厚さ80 μ mになるように展延、次いでシリコン処理のほどこされたポリプロピレンフィルムで覆いバック剤とした。	
処方例 9 バック剤	(%)
A 精製水	~100
エタノール	10.00
グリセリン	2.00
P C A ソーダ	1.00
ジプロピレングリコール	5.00
各種コウジ酸配糖体	6.00
B ポリビニルアルコール	12.00

特許出願人
代理人

三省製薬 株式会社
小堀 益